

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

21 JAN 2005

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 05 NOV 2004



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 28356P WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08011	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 22.07.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 24.07.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/495		
Anmelder WILEX AG et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 3 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 19.09.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 04.11.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Pacreu Largo, M Tel. +49 89 2399-7851 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-29 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-26 eingegangen am 14.10.2004 mit Schreiben vom 14.10.2004

Zeichnungen, Blätter

1/5-5/5 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
- | | |
|--------------------------------|---------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-26 |
| | Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche 1-26 |
| | Nein: Ansprüche |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-26 |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Die Dokumente werden gemäß ihrer Reihenfolge im Recherchenbericht numeriert (D1-D4). Wenn nicht anders angegeben, wird auf die Zitate der jeweiligen Dokumente im Recherchenbericht Bezug genommen.

2. **Neuheit, Art. 33(2) PCT**

Keines der zitierten Dokumente offenbart liposomale Formulierungen mit 3-Amino oder 3-Guanidino-phenylalanin-Derivate in einem Gewichtsanteil von 0.5-10%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung.

Der Gegenstand des Anspruchs 1, sowie der abhängigen Ansprüchen 2-26, kann somit als neu betrachtet werden.

3. **Erfinderische Tätigkeit, Art. 33(3) PCT**

Dokument D1 betrifft die Verwendung von 3-Amidinophenylalanine-Derivate, u.a. die Verbindung des vorliegenden Anspruchs 2 (auch als WX UK1 bekannt), zur Behandlung von Tumoren und Metastasenbildung. Diese Verbindungen können auch in die Membran von Liposomen eingebaut werden, um ein Targeting der in den Liposomen eingeschlossenen Wirksubstanzen (e.g. Chemoterapeutika) zu ermöglichen (vgl. S.14). Die Tests, die die Wirkung der Substanzen zeigen, werden mit wäßrigen Lösungen durchgeführt.

Die mit der vorliegenden Anmeldung zu lösende Aufgabe besteht darin, die unerwünschten Nebenwirkungen (wie Hämolyse und Hautreizungen) wässrigen Lösungen enthaltend Phenylalanin-Derivate, die parenteral verabreicht werden, zu verringern.

Die Lösung der vorliegenden Anmeldung erfolgt durch die Bereitstellung von 3-Amino oder 3-Guanidino-phenylalanin-Derivate in liposomalen Formulierungen.

Der Anmelder hat gezeigt, dass liposomale Formulierungen mit WX UK1 zu

geringeren Hautreizungen und Verringerung der hämolytischen Wirkung führen im Vergleich zu wäßrigen Lösungen.

Der Gegenstand der Ansprüche 1-26 kann somit als erfinderisch betrachtet werden.

PCT/EP03/08011

28356P WO/WWTGm

Neue Ansprüche 1-26

1. Pharmazeutische liposomale Formulierung,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie als Wirkstoff ein als Urokinase-Inhibitor wirksames 3-Amidino- oder 3-Guanidino-phenylalanin-Derivat enthält, wobei der Wirkstoff in einem Gewichtsanteil von 0,5-10 % bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung vorliegt.
2. Formulierung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Urokinase-Inhibitor ausgewählt ist aus $\text{Na}-(2,4,6\text{-Triisopropylphenylsulfonyl})\text{-3-amidino-(D,L)-phenylalanin-4-ethoxy-carbonylpiperazid}$, dem L-Enantiomer davon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz dieser Verbindungen.
3. Formulierung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Urokinase-Inhibitor ausgewählt ist aus $\text{Na}-(2,4,6\text{-Triisopropylphenylsulfonyl})\text{-3-guanidino-(D,L)-phenylalanin-4-ethoxy-carbonylpiperazid}$, dem L-Enantiomer davon oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz dieser Verbindungen.
4. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Wirkstoff in einem Gewichtsanteil von 2-5 % vorliegt.
5. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie einen pH-Wert im Bereich von 5,5-9,0 aufweist.
6. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie Phospholipide in einem Gewichtsanteil von 4,5-40 % bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung enthält.

7. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 6,

dadurch gekennzeichnet,

dass sie Phospholipide, ausgewählt aus neutralen Phospholipiden, anionischen Phospholipiden und Kombinationen davon enthält.

8. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 7,

dadurch gekennzeichnet,

dass sie mindestens ein anionisches Phospholipid, wie etwa Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylglycerin, Diphosphatidylglycerin, Phosphoinositol oder veresterte Derivate davon enthält.

9. Formulierung nach Anspruch 7 oder 8,

dadurch gekennzeichnet,

dass sie Phosphatidylcholin und Dimyristoyl-phosphatidylglycerin in einem Gewichtsverhältnis von 70:30 enthält.

10. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 9,

dadurch gekennzeichnet,

dass sie weiterhin eine membranstabilisierende Komponente, wie etwa Cholesterin, in einem Gewichtsanteil von bis zu 5 % bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung enthält.

11. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 10,

dadurch gekennzeichnet,

dass sie weiterhin ein Gefrierschutzmittel enthält.

12. Formulierung nach Anspruch 13,

dadurch gekennzeichnet,

dass das Gefrierschutzmittel in einem Gewichtsanteil von bis zu 15 %, vorzugsweise 5-15 %, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung vorliegt.

13. Formulierung nach einem der Ansprüche 11 oder 12,

dadurch gekennzeichnet,

dass das Gefrierschutzmittel aus Kohlenhydraten oder/und Zuckeralkoholen ausgewählt ist.

14. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 13,
dadurch gekennzeichnet,
dass der mittlere Durchmesser der Liposomen nicht größer als 500 nm ist.
15. Formulierung nach Anspruch 14,
dadurch gekennzeichnet,
dass der mittlere Durchmesser der Liposomen von 100-250 nm ist.
16. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 15,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Liposomen unilamellare Liposomen sind.
17. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur parenteralen Applikation.
18. Formulierung nach Anspruch 17 zur intravenösen Injektion.
19. Formulierung nach Anspruch 17 zur Infusion.
20. Formulierung nach Anspruch 17 zur subkutanen Injektion.
21. Formulierung nach Anspruch 17 zur intramuskulären Injektion.
22. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 21 in dehydratisierter Form.
23. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Bekämpfung von Urokinase-assoziierten Erkrankungen.
24. Formulierung nach Anspruch 23 zur Tumorbekämpfung.
25. Formulierung nach Anspruch 24 zur Bekämpfung von Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen oder/und der Metastasenbildung.
26. Verwendung einer Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 25 in Kombination mit cytostatischen Mitteln.